

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 21 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590754

研究課題名（和文）PET 分子イメージングによる代替医療の治療効果発現メカニズムの科学的検証

研究課題名（英文）Scientific evaluation of therapeutic effects and mechanism of alternative therapies using PET molecular imaging technique.

研究代表者

田代 学（TASHIRO MANABU）

東北大学・サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター・教授

研究者番号：00333477

研究成果の概要（和文）：健常被験者を対象として、安静状態と連続暗算課題による精神的ストレス下における脳内ヒスタミン遊離量を比較したところ、被験者は暗算課題による心理ストレスを感じていた一方、PET では差は検出できなかった。一方、頸部痛、肩こりのある男性を対象として、代替医療のカイロプラクティック施術後と無治療時の脳糖代謝の差を比較したところ、PET で測定した脳糖代謝変化が自律神経活動の変化と関連している可能性が示された。また、動物介在療法に関連した課題においてもストレス緩和に関連した所見が観察された。このように PET を用いた脳糖代謝測定によって、代替医療の治療効果を評価することが可能と考えられた。

研究成果の概要（英文）：Histamine release in the brain of healthy volunteers evaluated by PET and [11C]doxepin investigation did not show significant changes induced by psychological stress (calculation task). Brain glucose metabolism in the brain of men with neck and shoulder pain showed significant changes associated with relaxation induced by chiropractic treatment and by the presence of accompanying animals. Glucose metabolic change measurement with PET and [18]FDG seems to be useful for evaluation of alternative therapies.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成 21 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
平成 22 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
平成 23 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：内科学一般（含心身医学）

科研費の分科・細目：代替医療

キーワード：カイロプラクティック、ストレス、ヒスタミン、フルオロデオキシグルコース（FDG）、ポジトロン断層法（PET）、代替医療、局所脳活動、鍼灸治療

1. 研究開始当初の背景

代替医療の利用は全国民の間で劇的に増加しているといわれているが、その効果検証研究はまだ端緒についたばかりであり、研究法として PET 分子イメージング法は十分に活

用されてこなかった。Evidence-Based Medicine の時代において、PET 分子イメージング技術は、体内臓器の形態ではなく活動状況を体外から観察する技術であるため、代替医療の科学的効果検証のために有用な手段

である可能性が高い。

2. 研究の目的

本研究の目的は、PET 分子イメージング法を用いて、心理的ストレスの自覚に関する脳受容体レベルの変化を検出できるかどうかを検証して、代替医療研究に神経受容体 PET が利用できるかどうかを確認することを端緒とした。加えて、代替療法による治療効果が局所脳糖代謝変化（脳代謝変化または血流変化）として検出できるかどうかを検証することを次の目標とした。

3. 研究の方法

PET と [11C]doxepin を用いて、連続暗算課題による心理的ストレス下の健常被験者における脳内ヒスタミン遊離量を測定した。健常被験者 6 名を対象として、[11C]doxepin の投与後に二桁の難易度が比較的高い暗算を行いながら、約 90 分間の PET 撮影を行った。同時に、心理的ストレスの強度を質問紙を用いて評価した。脳 PET 画像から [11C]doxepin の binding potential を計算し、安静条件および暗算課題条件の比較から、暗算課題条件の際の脳内ヒスタミン遊離量を推定した。

次に、PET と [150]H₂O を用いて、代替医療の一つである鍼灸治療の有無で局所脳活動に変化が認められるかどうかを検証した。鍼灸治療前、直後、10 分後、20 分後と連続的に PET 撮影を行い、脳内の各領域における反応性を調べた。

さらに、PET と [18F]FDG を用いて、代替医療の一種カイロプラクティック施術による治療の有無で局所脳活動に変化が認められるかどうかを検証した。合わせて、動物介在療法に関する研究も実施した。どちらも無介入条件と介入条件を比較を行った。被験者に介入を行ったのちに [18F]FDG を投与して 30 分間の待機ののち PET 撮影を行った。同時に心理的ストレスの強度や自律神経活動に関する評価・測定も併用した。

4. 研究成果

測定の結果、暗算課題を行う被験者の心理的ストレスは十分に強かったと判定されたが、[11C]doxepin PET によって推定された脳内ヒスタミン遊離量は有意な変化を示さなかった。このことから、脳内ヒスタミン遊離量は心理的ストレスでは大きな変化を示さないことが示唆された。脳内ヒスタミンはストレス認知に関連する神経伝達物質として理解されてきており、過去の先行研究では、消化管刺激のような強い身体的ストレスではヒスタミン遊離量の有意な変化が観察されたが、暗算課題程度の心理的ストレスでは目立った変化をきたさない可能性があることが示された。心理的ストレス評価の目的で

は、[11C]doxepin PET の測定感度が不十分と考えられ、有意な変化を観察するには、より強い心理的ストレスの課題が必要と考えられた。

次に、[150]H₂O を用いて、鍼灸治療の影響を調べたところ、明確な変化が認められた。すなわち、自律神経活動に関連する脳内部位である帯状回の活動とその時間的変化をうまく捉えることができた。

さらに、[18F]FDG PET を用いて、カイロプラクティック施術による治療の影響を調べたところ、疼痛緩和およびストレス緩和効果が認められた。そうした一連の症状変化に対応した脳部位の糖代謝変化を観察することができた。具体的には、自律神経活動に関すると考えられる小脳虫部、前頭前野、帯状回などの変化を検出することができた。動物介在療法に関連した測定では、心理的ストレスの軽減と脳全体の活動の沈静化が観察された。

まとめとしては以下のことが確認された。PET 分子イメージング法による脳内ヒスタミン遊離測定は代替医療の効果検証に用いるには感度が不足する可能性があり、別の神経伝達物質に着目したほうがよい可能性が高いと考えられた。脳局所活動の指標である脳血流や脳糖代謝の計測では、複数の課題において PET で十分な測定感度が達成できることが確認された。治療的介入によって心理的ストレスが軽減した場合には、それに対応した脳内反応が PET で検出できることが確認された。この方法を用いることで、代替医療の治療効果を評価することが可能と考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 31 件)

- ① Shibuya K, Funaki Y, Hiraoka K, Yoshikawa T, Miyake M, Watanuki S, Shao H, Tashiro M, Yanai K. [11C]Doxepin binding to histamine H1 receptors in living human brain in association with attentive waking and circadian rhythm. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 査読有. 印刷中. 2012 (予定).
- ② Sugawara A, Masud MM, Yokoyama A, Mizutani W, Watanuki S, Yanai K, Itoh M, Tashiro M. Effects of presence of a familiar pet dog on regional cerebral activity in healthy volunteers: a positron emission tomography study. *Anthrozoos*. 査読有. Vol. 25, 2012, 25-34.
- ③ Ogura T, Tashiro M, Masud M, Watanuki S, Shibuya K, Yamaguchi K, Itoh M, Fukuda H, Yanai K. Regional cerebra

- l metabolic changes in patients with neck pain following chiropractic spinal manipulation: [18F]FDG PET Analysis. *Altern Ther Health Med*. 査読有. Vol.17, 2011, 12-17.
- ④ 田代 学. 心身の活動と健康生成に関するイメージング研究. *Isotope News*. 査読なし. Vol.685, 2-7, 2011.
- ⑤ Masud MM, Fujimoto T, Watanuki S, Miyake M, Itoh M, Tashiro M. Application of Positron Emission Tomography (PET) in Physical Medicine. *Mymensingh Med J*. 査読有. Vol.19, 2010, 110-115.
- ⑥ Kobayashi S, Abe Y, Tashiro M, Koike T, Iijima K, Imatani A, Ohara S, Watanabe S, Fukudo S, Shimosegawa T. Brain activity following esophageal acid infusion using positron emission tomography. *World J Gastroenterol*. 査読有. Vol.16, 5481-5489, 2010.
- ⑦ Masud MM, Fujimoto T, Tashiro M, Miyake M, Watanuki S, Itoh M. Redistribution of whole-body Energy Metabolism by Exercise: A Positron Emission Tomography study. *Ann Nucl Med*. 査読有. Vol.23, 81-88, 2009.
- ⑧ Fukudo S, Kanazawa M, Mizuno T, Hamauchi T, Kano M, Watanabe S, Sagami Y, Shoji T, Endo Y, Hongo M, Itoyama Y, Yanai K, Tashiro M, Aoki M. Impact of serotonin transporter gene polymorphism on brain activation by colorectal distention. *Neuroimage*. 査読有. Vol.47, 946-951, 2009.
- ⑨ Gondoh Y, Tashiro M, Itoh M, Masud M, Sensui H, Watanuki S, Ishii K, Takekura H, Nagatomi R, Fujimoto T. Evaluation of individual skeletal muscle activity by glucose uptake during pedaling exercise at different work loads using positron emission tomography. *J Appl Physiol*. 査読有. Vol.107, 599-604, 2009.
- ⑩ Tashiro M, Kato M, Miyake M, Watanuki S, Funaki Y, Ishikawa Y, Iwata R, Yanai K. Dose dependency of brain histamine H(1) receptor occupancy following oral administration of cetirizine hydrochloride measured using PET with [11C]doxepin. *Hum Psychopharmacol*. 査読有. Vol.24, 540-548, 2009.

[学会発表] (計 20 件)

- ① Tashiro M, Ogura T, Sugawara A, Duan X, Masud M, Watanuki S, Itoh M, Yanai K. Neuroimaging evaluation of regional brain responses to alternative

- therapies: [18F]FDG PET studies. European Conference of Radiology (ECR). March 1-5, 2012. Vienna, Austria
- ② 小倉毅, 田代学, メヘディ・マスード, 四月朔日聖一, 平岡宏太良, 渋谷勝彦, 谷内一彦, 山口慶一郎, 伊藤正敏. 用手療法の有効性に関するFDG-PET 研究. 日本核医学会学術総会. 2011年10月27日~29日. 茨城県つくば市.
- ③ Shibuya K, Tashiro M, Watanuki S, Masud M, Miyake M, Kumagai K, Ishikawa Y, Iwata R, Yanai K. Measurement of histamine release change in living human brain associated with stress and circadian rhythm. 6th World Congress of Biomechanics and 14th International Conference on Biomedical Engineering. August 3-4, 2010. Singapore.
- ④ Ogura T, Tashiro M, Masud M, Watanuki S, Shibuya K, Itoh M, Fukuda H, Yanai K. Scientific Evaluation on Effects of Chiropractic Treatment, a Type of Manual Therapy, using Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Positron Emission Tomography (PET). 6th World Congress of Biomechanics and 14th International Conference on Biomedical Engineering. August 3-4, 2010. Singapore.
- ⑤ 田代 学, 関隆志, 紺野亮, 小林祐太, 丸山将宏, 四月朔日聖一, 古川勝敏. 鍼灸治療による脳血流反応の観察. 日本統合医療学会. 2009年11月22日. 東京.
- ⑥ Tashiro M, Masud MM, Jeong M, Fujimoto T, Miyake M, Watanuki S, Itoh M, Yanai K. Human functional and molecular imaging using positron emission tomography (PET) for health promotion sciences. 3rd International Symposium of Nanomedicine (ISNM2009). November 4-5, 2009. Okazaki, Aichi.
- ⑦ 田代 学, 関隆志, 紺野亮, 小林祐太. 鍼灸治療による脳血流反応の観察. 日本核医学会総会. 2009年10月2日. 北海道旭川市.
- ⑧ Masud M, Sugawara A, Yokoyama A, Mizutani W, Watanuki S, Tashiro M, Itoh M. Evaluation of cerebral activity and autonomic function in humans *in vivo* during accompanying with animal: a PET study. 日本核医学会総会. 2009年10月2日. 北海道旭川市.

[図書] (計 8 件)

- ① Tashiro M, Fujimoto T, Masud MM, Khondkar S, Watanuki S, Yanai K, Itoh M, Ishii K. PET Studies of Brain Metabolism in Exercise Research. IN: Functional Neuroimaging in Exercise and Sport Sciences. Springer. New York, USA. 印刷中.
- ② 小倉毅, 田代 学, メヘディ・マスード,

四月朔日聖一、渋谷勝彦、谷内一彦、山口慶一郎、伊藤正敏。頸部痛患者におけるカイロプラクティック施術後の局所脳代謝変化：18F-FDG-PET 研究。日本カイロプラクティック徒手医学会誌。Vol.12, 44-51, 2011.

- ③ Tashiro M, Hiraoka K, Watanuki S, Masud MM, Miyake M, Kumagai K, Ogura T, Yanai K. Nano-bio-imaging with radiopharmaceuticals and its application to health sciences. Proceedings of 16th International Symposium of Tohoku University Global COE Program Nano-Biomedical Engineering Education and Research Network Centre. Research Publishing Services. 2011. pp.35-38.
- ④ Tashiro M, Fujimoto T, Okamura N, Iwata R, Yanai K. Molecular and functional imaging for drug development and elucidation of disease mechanisms using positron emission tomography (PET). IN: Eds. Nagara Tamaki and Yuji Kuge. Molecular Imaging for Integrated Medical Therapy and Drug Development. Springer Japan. 2010. pp.222-234.

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

○取得状況（計0件）

〔その他〕

ホームページ等

<http://kakuigaku.cyrinc.tohoku.ac.jp/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田代 学 (TASHIRO MANABU)

東北大学・サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター・教授

研究者番号：00333477

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

関 隆志 (SEKI TAKASHI)

東北大学・医学系研究科・講師

研究者番号：90372292

藤本 敏彦 (FUJIMOTO TOSHIHIKO)

東北大学・高等教育開発推進センター

・准教授

研究者番号：90372292

谷内 一彦 (YANAI KAZUHIKO)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：50192787